

(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 539 805 A1**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 92117672.3

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>: **C07D 237/30, C07D 237/32,  
C07D 401/12, C07D 453/02,  
A61K 31/50**

(22) Anmeldetag: 16.10.92

(30) Priorität: 31.10.91 DE 4135910

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
05.05.93 Patentblatt 93/18

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE**

(71) Anmelder: **ASTA Medica Aktiengesellschaft**  
**Welsmüllerstrasse 45**  
**W-6000 Frankfurt am Main 1(DE)**

(72) Erfinder: **Scheffler, Gerhard, Dr.**  
**Lindenallee 54**  
**W-6454 Bruchköbel(DE)**

Erfinder: **Flerschhauer, Ilona, Dr.**  
**Zum Mühler 9**

**W-6050 Offenbach(DE)**

Erfinder: **Kutscher, Bernhard, Dr.**  
**Stresemannstrasse 9**

**W-6457 Maintal 1(DE)**

Erfinder: **Engel, Jürgen, Prof.**  
**Erlenweg 3**

**W-8755 Alzenau(DE)**

Erfinder: **Szelenyi, Stefan, Prof.**  
**Händelstrasse 32**

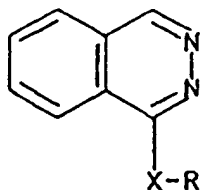
**W-8501 Schwalg(DE)**

Erfinder: **Werner, Ulrich, Dr.**  
**Hauptstrasse 84**

**W-5429 Miehlen(DE)**

(54) **Neue Phthalazine, die in 1-Stellung eine Ether- oder Thioether-Gruppierung enthalten und Verfahren zu deren Herstellung.**

(57) **Pharmakologisch wirksame Verbindungen der allgemeinen Formel**



I

worin X Sauerstoff oder Schwefel bedeutet und der Rest R einen Chinuclidylrest, einen C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - Alkylrest, einen Phenylrest, einen Pyridylrest, einen durch die Reste R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und/oder R<sub>3</sub> substituierten Phenyl- oder Pyridylrest, einen durch Pyridyl oder Alkylpyridyl substituierten C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - Alkylrest oder einen durch Phenyl substituierten C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - Alkylrest darstellt, wobei jener Phenylrest auch durch die Reste R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und/oder R<sub>3</sub> substituiert sein kann und die Reste R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, Trihalogenmethyl, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - Alkyl, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - Alkoxy, Carboxy, Carb - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - alkoxy, Amino, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - Alkylamino, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - Dialkylamino, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - Trialkylamino, C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> - Alkanoylamino oder C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> - Alkanoylamino, welches im Alkylteil noch eine Aminogruppe enthält, bedeuten und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze.

E 0 539 805 A1

In J. Prakt. Chemie 2, 51 (1895) Seite 148 u. 149 wird die Herstellung der Verbindungen 1-Methoxy-phthalazin sowie 1-Ethoxy-phthalazin aus 1-Chlor-phthalazin und Natriummethylat beziehungsweise Natriumethylat beschrieben.

In dem US-Patent 2 484 029 wird 1-Phenoxy-phthalazin als Ausgangssubstanz für die Herstellung von 1-Hydrazino-phthalazin genannt.

In keiner dieser Stellen werden für diese Verbindungen pharmakologische Wirkungen erwähnt oder nahegelegt.

Die Erfindung betrifft die durch die Patentansprüche definierten Gegenstände.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind pharmakologisch wirksam. Insbesondere besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine ausgeprägte und stark analgetische (zum Beispiel peripher analgetisch, zentralanalgetisch), antiphlogistische, antikonvulsive und antipyretische Wirkung.

Der Erfindung liegt also die Aufgabe zugrunde, Verbindungen mit günstigen pharmakologischen Eigenschaften zur Verfügung zu stellen, die beispielsweise als analgetisch und antiphlogistisch wirkende Arzneimittel verwertbar sind.

Die folgenden Erläuterungen stellen wichtige beispielhafte Angaben dar:

Die in der Formel 1 vorkommenden Alkylgruppen/Alkylreste, Alkoxygruppen, Alkanoylaminogruppen oder Alkanoylgruppen können gerade oder verzweigt sein. Dasselbe gilt auch für Alkyl- und Alkoxygruppen, falls diese Bestandteil anderer zusammengesetzter Gruppen sind (zum Beispiel in Form einer Monoalkyl-, Dialkyl- oder Trialkylaminogruppe, Alkanoylaminogruppe oder Carbalkoxygruppe).

Die Alkyl- und Alkoxygruppen als solche oder als Bestandteil von anderen zusammengesetzten Gruppen bestehen insbesondere aus 1-4 C-Atomen, vorzugsweise 1 oder 2 C-Atomen. Alkanoylgruppen oder Alkanoylaminogruppen bestehen insbesondere aus 2-4, vorzugsweise 2-3 C-Atomen. Alkylpyridyl bedeutet einen Pyridylrest, der eine, zwei oder auch drei C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylreste, vorzugsweise den Methylrest, enthält. Die Alkylreste befinden sich vorzugsweise in 2-, 3-, 4- und/oder 6-Stellung des Pyridylrestes.

Der Pyridylrest selbst ist vorzugsweise über die 2-, 4- und/oder 6-Stellung mit dem C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest verbunden. Dies gilt auch entsprechend, wenn das Symbol R einen Pyridylrest bedeutet.

Vorzugsweise handelt es sich bei dem C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest, welcher durch Pyridyl- oder Alkylpyridyl substituiert ist um einen Pyridylmethylrest das heißt einen Methylrest, welcher vorzugsweise einen Pyridyl-(2)-, Pyridyl-(4)- oder Pyridyl-(6)-rest enthält, wobei der Pyridinring gegebenenfalls auch zusätzlich eine, zwei- oder drei-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylreste, vorzugsweise Methylreste enthalten kann.

Als Chinuclidinring kommt vorzugsweise der Chinuclidyl-(3)-rest in Frage.

X bedeutet vorzugsweise Sauerstoff.

Besonders wirksam sind solche Verbindungen der Formel I, worin X Sauerstoff ist und R Phenyl oder Phenyl, welches eine Aminogruppe oder eine C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoylaminogruppe, vorzugsweise in der 4-Stellung, enthält.

Je nach den Verfahrensbedingungen und Ausgangsstoffen erhält man die Endstoffe der Formel 1 in freier Form oder in Form ihrer Salze. Die Salze der Endstoffe (falls diese ein basisches Stickstoffatom enthalten) können in an sich bekannter Weise beispielsweise mit Alkali oder Ionenaustauschern wieder in die Basen übergeführt werden. Von den letzteren lassen sich durch Umsetzung mit organischen Säuren, insbesondere solche, die zur Bildung von therapeutisch verwendbaren Salzen geeignet sind, Salze gewinnen.

Das Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel II und III wird in einem Lösungs- oder Dispergiermittel bei Temperaturen zwischen 20 und 200 °C, vorzugsweise 30 und 150 °C, insbesondere 40 und 80 °C, durchgeführt. Als Lösungs- beziehungsweise Dispergiermittel kommen zum Beispiel in Frage: niedere aliphatische Alkohole (1-6 C-Atome wie Propanol, Isopropanol, Butanol), niedere aliphatische Ether (Diethylether, Diisopropylether), aromatische Kohlenwasserstoffe (Benzol, Toluol, Xylol), cyclische Ether (Dioxan, Tetrahydrofuran), Ester von niederen aliphatischen Carbonsäuren mit niederen aliphatischen Alkoholen, Amide und N-alkylsubstituierte Amide von aliphatischen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Carbonsäuren (Dimethylformamid, Dimethylacetamid), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Dialkylsulfone (Dimethylsulfoxid) sowie weitere aprotische Mittel wie N-Methylpyrrolidon, Tetramethylharnstoff, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril. Die einzelnen Alkylreste der oben angegebenen Lösungsmittel enthalten beispielsweise 1-6, insbesondere 1-4 Kohlenstoffatome.

Das Verfahren wird zweckmäßig in Gegenwart von Kondensationsmitteln durchgeführt. Als derartige Kondensationsmittel kommen zum Beispiel in Frage, anorganische Kondensationsmittel wie Alkali- oder Erdalkalihydroxide, Alkalihydride, Alkaliamide, Alkali- oder Erdalkalicarbonate oder organische Basen wie Pyridin, tertiäre Amine, Piperidin, Alkalialkoholate, Alkaliacetate oder auch Triethylphosphat. Bei den Alkalimetallen handelt es sich insbesondere um Natrium oder Kalium. Es kann auch unter Phasen-Transfer-Bedingungen ( das heißt unter Zusatz eines oder mehrerer langkettiger Amine wie einem Benzyltributyl-

ammonium - halogenid, einem Tetrabutyl - ammonium - halogenid oder Benzyltriphenyl - phosphonium - chlorid gearbeitet werden.

Im allgemeinen stellt man aus der Ausgangskomponente, die die Hydroxy - beziehungsweise Mercap - togruppe enthält, zuerst unter Verwendung einer wie oben angegebenen Alkaliverbindung das entspre - chende Salz her und setzt dieses dann anschließend mit der zweiten Reaktionskomponente II um.

Falls Y der Formel III eine  $C_1 - C_6$  - Alkyl - sulfonyloxygruppe ist, handelt es sich vorzugsweise um eine solche mit 1 - 4 C - Atomen im Alkylteil (beispielsweise die Methylsulfonyloxygruppe). Falls Y der Formel III eine Arylsulfonyloxygruppe ist, handelt es sich bei dem Arylrest vorzugsweise um einen Phenyl - oder Naphthylrest, wobei diese gegebenenfalls durch  $C_1 - C_4$  - Alkylreste (insbesondere Methylreste) substituiert sein können (zum Beispiel p - Toluolsulfonyloxygruppe).

Herstellung von Ausgangsstoffen der Formel II, worin Z = SH ist: Solche Verbindungen können beispielsweise aus Verbindungen der Formel II, worin Z ein Halogenatom (Fluor, Chlor, Brom, Jod) ist, durch Umsetzen mit Natrium - oder Kaliummercaptid in Alkoholen (Methanol, Ethanol, Propylenglykol) bei Temperaturen zwischen 20 und 150° C oder auch in wässrigem Medium bei 100 - 150° C oder durch Umsetzung mit Thioharnstoff in niederen Alkoholen (Ethanol, Isopropanol) bei Temperaturen zwischen 20 und 100 ° C und anschließender alkalischer Zersetzung (beispielsweise mit wässrigem Natriumcarbonat auf dem Dampfbad) erhalten werden.

Eine weitere Möglichkeit ist das Erhitzen von Verbindungen der Formel II, worin Z eine Hydroxygruppe ist, mit Phosphorpentasulfid auf Temperaturen zwischen 50 und 200 ° C, zum Beispiel 60 - 160 ° C. Diese Umsetzungen können analog den Verfahren erfolgen, die beispielsweise in Erwin Klingenberg, Pyridine and its Derivatives, Part IV (1964), Seiten 348 - 351 oder der DE - OS 2 230 392, Seite 9 angegeben sind.

Ausgangsstoffe der Formel III, worin Y die Hydroxygruppe ist, können aus solchen Verbindungen der Formel III, worin R Halogen ist, durch alkalische Hydrolyse in an sich bekannter Weise, wie zum Beispiel in C. Ferri, Reaktionen der organischen Synthese, 1978, Seite 200, oder in Houben - Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. VI/1a, Teil 1, S. 180 - 191, beschrieben ist, erhalten werden.

Aus Verbindungen der Formel III, worin Y die Hydroxygruppe ist, können solche Ausgangsstoffe der Formel III erhalten werden, worin Y ein Halogenatom ist und zwar beispielsweise durch Umsetzung mit Thionylhalogeniden (Chloriden, Bromiden, Jodiden) oder Sulfonsäurechloriden in Halogenkohlenwasser - stoffen (Chloroform) oder aromatischen Kohlenwasserstoffen (Benzol) oder in Pyridin bei Temperaturen zwischen 20 und 150 ° C (vorzugsweise Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels). Ausgangsstoffe der Formel III, worin Y eine Alkylsulfonyloxygruppe oder eine Arylsulfonyloxygruppe ist, können zum Beispiel aus den entsprechenden Hydroxyverbindungen (Y = OH) durch Umsetzung mit  $C_1 - C_6$  - Alkyl - sulfonsäurechloriden oder den entsprechenden Arylsulfonsäurechloriden in hierfür üblichen inerten Lö - sungsmitteln (Benzol, Toluol, Xylol, Chloroform, Methylenchlorid, Dioxan) bei Temperaturen zwischen 20 - 150 ° C erhalten werden. Zweckmäßig wird hierbei in Gegenwart einer säurebindenden Substanz (zum Beispiel tertiäre Amine wie Triethylamin) gearbeitet.

Aus den Halogeniden der Formel III (Y = Halogen) können beispielsweise durch Umsetzung mit Alkalisulfiden Ausgangsstoffe der Formel III erhalten werden, worin Y die Mercaptogruppe ist. Diese Umsetzungen können analog C. Ferri, Reaktionen der organischen Synthese 1978, Seiten 205 - 209 oder analog der DE - OS 2 230 392 zum Beispiel Seite 9 erfolgen.

#### Alkylierung und Acylierung

Es handelt sich hierbei um die Acylierung oder Alkylierung von Aminogruppen (zum Beispiel wenn die Reste  $R_1$ ,  $R_2$  und/oder  $R_3$  Amino -, oder Monoalkylamino - beziehungsweise Dialkylaminogruppen darstel - len).

Die Alkylierung erfolgt beispielsweise durch Umsetzung mit Verbindungen der Formel  $R'Hal$ ,  $ArSO_2OR'$  und  $SO_2(OR')_2$ , wobei Hal ein Halogenatom (insbesondere Chlor, Brom oder Jod) und Ar ein aromatischer Rest (zum Beispiel ein gegebenenfalls durch einen oder mehrere niedere Alkylreste substituierter Phenyl - oder Naphthylrest) und  $R'$  eine  $C_1 - C_6$  - Alkylgruppe ist. Beispiele sind p - Toluolsulfonsäure -  $C_1 - C_6$  - alkylester,  $C_1 - C_6$  - Dialkylsulfate,  $C_1 - C_6$  - Alkylhalogenide.

Die Alkylierungs - und Acylierungsreaktion wird gegebenenfalls unter Zusatz von üblichen säurebindenden Mitteln wie Alkalihydroxiden, Alkalicarbonaten, Alkalihydrogencarbonaten, Erdalkalicarbonaten, Alkaliaceta - ten, tertiären Aminen (zum Beispiel Trialkylamin wie Triethylamin), Pyridin oder auch Alkalihydriden bei Temperaturen zwischen 0 und 200° C, vorzugsweise 40 und 140° C in inerten Lösungsmitteln oder Suspensionsmitteln durchgeführt. Als Lösungs - oder Dispergiermittel kommen beispielsweise in Betracht: aromatische Kohlenwasserstoffe wie zum Beispiel Benzol, Toluol, Xylol; aliphatische Ketone wie zum Beispiel Aceton, Methyl ethylketon; halogenierte Kohlenwasserstoffe wie zum Beispiel Chloroform, Tetra -

chloorkohlenstoff, Chlorbenzol, Methylenchlorid; aliphatische Ether wie zum Beispiel Butylether; cyclische Ether wie zum Beispiel Tetrahydrofuran, Dioxan; Sulfoxyde wie zum Beispiel Dimethylsulfoxyd; tertiäre Säureamide wie zum Beispiel Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Hexamethylphosphorsäuretriamid; alipathische Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Amylalkohol, tertiäres Butanol, cycloaliphatische Kohlenwasserstoffe wie Cyclohexan und ähnliche. Auch wässrige Mischungen der genannten Lösungsmittel können verwendet werden. Häufig arbeitet man bei der Rückflußtemperatur der verwendeten Lösungs- beziehungsweise Dispergiermittel. Häufig werden die Alkylierungsreaktionskomponenten im Überschuß eingesetzt. Die Alkylierung kann auch in Gegenwart von Tetraalkylammoniumsalzen (insbesondere der Halogenide) in Kombination mit Alkalihydroxiden bei Temperaturen zwischen 0 - 100 °C, vorzugsweise 20 - 80 °C, in einem aprotischen Lösungsmittel oder auch in Chloroform oder Methylenchlorid vorgenommen werden. Als aprotische Lösungsmittel kommen insbesondere in Betracht: tertiäre Amide (Dimethylformamid, N-Methyl-Pyrrolidon, Hexamethylphosphorsäuretriamid) Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Dimethoxyethan, Aceton, Tetrahydrofuran.

Bei der Acylierung wird zum Beispiel in Verbindungen der Formel I, die Aminogruppen oder NH-Gruppen enthalten, eine C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> - Alkanoylgruppe eingeführt.

Man verfährt hierbei in an sich bekannter Weise vorzugsweise unter Verwendung von Carb - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - alkoxyhalogeniden (oder der entsprechenden Anhydride) oder unter Verwendung von C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> - Alkanoylhalogeniden (beziehungsweise entsprechender Anhydride). Die Reaktionstemperaturen liegen vorzugsweise zwischen 30 und 120° C.

Gegebenenfalls kann man bei der Alkylierung und der Acylierung auch so vorgehen, daß man zuerst von der zu alkylierenden beziehungsweise acylierenden Verbindung eine Alkaliverbindung (Natrium-, Kalium- oder auch Lithiumsalz zum Beispiel) herstellt, indem man sie in einem inerten Lösungsmittel wie Dioxan, Dimethylformamid, Benzol oder Toluol mit einem Alkalimetall, Alkalihydrid oder Alkaliamiden (insbesondere Natrium oder Natriumverbindungen) oder Butyllithium bei Temperaturen zwischen 0 und 150° C umsetzt und dann das alkylierende oder acylierende Agens zufügt.

Anstelle der angeführten Alkylierungs- und Acylierungsmittel können auch andere in der Chemie gebräuchliche chemisch-äquivalente Mittel verwendet werden (siehe zum Beispiel auch L.F. und Mary Fiser "Reagents for Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., New York, 1967, Vol 1, Seiten 1303 - 4 und Vol. 2, Seite 471.

Falls in Verbindungen der Formel I der Rest R beispielsweise eine Carb - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - Alkoxygruppe oder eine C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> - Alkanoylgruppe enthält, können diese Gruppen solvolytisch abgespalten werden. Diese Abspaltung erfolgt in bekannter Weise beispielsweise durch Verseifung mit Säuren, (Mineralsäuren wie Salzsäure, Schwefelsäure, insbesondere konzentrierten Halogenwasserstoffsäuren wie HBr/Eisessig) oder mittels basischer Substanzen (Pottasche, Soda, wässrige Alkalilösungen, alkoholische Alkalilösungen, wässriges NH<sub>3</sub>) bei Temperaturen zwischen 10 und 150°C, insbesondere 20 bis 100 °C.

Diejenigen Verbindungen der Formel I, die asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten und in der Regel als Racemate anfallen, können in an sich bekannter Weise beispielsweise mit Hilfe einer optisch aktiven Säure in die optisch aktiven Isomeren gespalten werden. Es ist aber auch möglich, von vornherein eine optisch aktive Ausgangssubstanz einzusetzen, wobei dann als Endprodukt eine entsprechende optisch aktive beziehungsweise diastereomere Form erhalten wird.

Die vorliegende Erfindung umfaßt also auch die D- und L-Formen sowie auch die DL-Mischungen für den Fall, daß in der Verbindung der Formel I ein asymmetrisches C-Atom vorkommt und für den Fall von zwei und mehr asymmetrischen C-Atomen ebenso die entsprechenden diastereomeren Formen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen geeignet. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen beziehungsweise Medikamente können eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten. Zur Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen können die üblichen pharmazeutischen Träger- und Hilfsstoffe verwendet werden. Die Arzneimittel können zum Beispiel enteral, parenteral (zum Beispiel intravenös, intramuskulär, subkutan) oder oral angewendet werden. Beispielsweise kann die Verabreichung von Form von Tabletten, Kapseln, Pillen, Dragees, Zäpfchen oder Pflastern erfolgen. Als Liquida kommen zum Beispiel in Frage: Ölige oder wässrige Lösungen oder Suspensionen (zum Beispiel in Sesam- oder Olivenöl), Emulsionen, injizierbare wässrige oder ölige Lösungen oder Suspensionen. Weiterhin können beispielsweise Trockenampullen, welche als Wirkstoff die erfindungsgemäße Verbindung I enthalten, hergestellt werden, wobei vor Gebrauch der Inhalt solcher Trockenampullen zum Beispiel in Wasser, physiologischer Kochsalzlösung und Dimethylsulfoxid aufgelöst wird.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen beispielsweise im Essigsäure-Writhing Test, im Randall-Selitto Schmerztest sowie im Hefefieber Test eine gute analgetische, antiphlogistische und antipyretische Wirkung. Beispielsweise wird im Essigsäure-Writhing Test bei einer Dosis von 5,6 mg/kg

Körpergewicht Maus eine 50%ige Hemmung des Writhingsyndroms (charakteristisches Strecken der Tiere als Schmerzreaktion) erzielt.

Die niedrigste, bereits wirksame Dosis im Essigsäure - Writhing Test ist beispielsweise 3 mg/kg oral.

Als allgemeiner Dosisbereich für die Wirkung (Tierversuch wie oben) kommt beispielsweise in Frage:

- 5 - 30 mg/kg oral beziehungsweise  
3 - 20 mg/kg intravenös.

Die Wirkungsrichtung der erfindungsgemäßen Verbindungen ist mit der Wirkung des bekannten Arzneimittelwirkstoffs Paracetamol, oder Acetylsalicylsäure vergleichbar, jedoch bestehen hierzu insbesondere folgende Unterschiede: stärker und länger anhaltende Wirkung, fehlende gastro-intestinale Nebenwirkungen. Indikationen für die die erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht kommen können:

Schmerz, Fieber, Epilepsie.

Die pharmazeutischen Zubereitungen enthalten im allgemeinen zwischen 25 bis 500 vorzugsweise 100 bis 250 mg der erfindungsgemäßen aktiven Komponente(n).

Die Verarbeitung kann beispielsweise in Form von Tabletten, Kapseln, Pillen, Dragees, Zäpfchen, Salben, Gelees, Cremes, Puder, Stäubepulver, Aerosolen oder in flüssiger Form erfolgen. Als flüssige Anwendungsformen kommen zum Beispiel in Frage: Ölige oder alkoholische beziehungsweise wässrige Lösungen sowie Suspensionen und Emulsionen. Bevorzugte Anwendungsformen sind Tabletten, die zwischen 100 und 250 mg oder Lösungen, die zwischen 1 bis 10 Gewichtsprozent an aktiver Substanz enthalten.

Die Einzeldosis der erfindungsgemäßen aktiven Komponenten kann beispielsweise liegen

- a) bei oralen Arzneiformen zwischen 50 und 400 mg, vorzugsweise 100 - 250 mg
  - b) bei parenteralen Arzneiformen (zum Beispiel intravenös, intramuskulär) zwischen 25 und 250 mg vorzugsweise 50 - 125 mg
  - c) bei Arzneiformen zur Inhalation (Lösungen oder Aerosole) zwischen 1 und 10 % vorzugsweise 2 - 5 %
  - d) bei Arzneiformen zur rektalen oder vaginalen Applikation zwischen 50 und 500 mg vorzugsweise 125 - 500 mg
  - e) bei Arzneiformen zur lokalen Applikation auf die Haut und Schleimhäute (zum Beispiel in Form von Lösungen, Lotionen, Emulsionen, Salben und so weiter) zwischen 1 und 10 % vorzugsweise 2 - 5 %
- (Die Dosen sind jeweils bezogen auf die freie Base) —

Beispielsweise können 3mal täglich 1 bis 2 Tabletten mit einem Gehalt von 50 bis 250 mg wirksamer Substanz oder zum Beispiel bei intravenöser Injektion 1 bis 2 mal täglich eine Ampulle von 3 bis 5 ml Inhalt mit 25 bis 250 mg Substanz empfohlen werden. Bei oraler Verabreichung ist die minimale tägliche Dosis beispielsweise 150 mg; die maximale tägliche Dosis bei oraler Verabreichung soll nicht über 1500 mg liegen.

Die akute Toxizität der erfindungsgemäßen Verbindungen an der Maus (ausgedrückt durch die LD 50 mg/kg - Methode nach Miller und Tainter: Proc. Soc. Exper. Bio. a. Med. 57 (1944) 261) liegt beispielsweise bei oraler Applikation oberhalb 600 mg/kg per os.

Die Arzneimittel können in der Humanmedizin, der Veterinärmedizin sowie in der Landwirtschaft allein oder im Gemisch mit anderen pharmakologisch aktiven Stoffen verwendet werden.

Die folgenden Beispiele dienen der Erläuterung der Erfindung

Beispiele:

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der Beispiele 1 - 15 gemäß der Tabelle 1:

0,30 mol Verbindung III werden in 100 ml Dimethylacetamid (abgekürzt DMA) gelöst und unter Kühlung (Eiswasser) zu einer Suspension von 0,33 mol Natriumhydrid in 70 ml DMA zugetropft. Die Apparatur wird vorher mit Argon gespült. Nach Beendigung der exothermen Reaktion (1,5 - 2 Stunden) wird hierzu eine Lösung von 0,30 mol 1 - Chlorphthalazin (95 %ig) in 230 ml DMA bei 20 bis 40° während zwei Stunden zugetropft. Anschließend wird die Reaktionsmischung noch etwa 5 Stunden bei einer Badtemperatur von 40 - 80 °C gerührt.

Nach Beendigung der Reaktion werden unter Eiskühlung ungefähr 50 ml Wasser zu der Reaktionsmischung zugetropft, und anschließend am Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur bis auf ein Volumen von etwa 150 ml eingengt. Die so konzentrierte Reaktionsmischung wird dann unter kräftigem Rühren in 1 Liter Eiswasser gegossen. Das ausgefallene Reaktionsprodukt wird abgesaugt und mit Wasser, gegebenenfalls anschließend mit Petroläther gewaschen.

Das so erhaltene Rohprodukt wird gegebenenfalls unter Zugabe von Aktivkohle und/oder Kieselgur in üblicher Weise umkristallisiert.

Die hergestellten Verbindungen sind in Tabelle 1 aufgeführt. Bei den Verbindungen gemäß den Beispielen 1 bis 14 ist X jeweils Sauerstoff. Bei Beispiel 15 ist X = Schwefel.

Tabelle 1, Beispiele 1 - 15

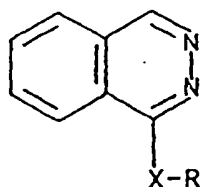
Beispiel Nr.	R	Schmelzpunkt	umkristallisiert aus	Ausbeute
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	105-106°C	2-Propanol	
2	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	149-151°C	Ethanol	
3	4-NH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	195-196°C	Ethanol	
4	4-CH <sub>3</sub> -CO-NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	213°C	Ethanol	
5	3-CH <sub>3</sub> -CO-NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	232-234°C	Ethanol	
6	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	57°C	Petrolether	
7	2,3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	183°C	Ethanol	
8	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -	braune Flüssig- keit	gereinigt über Säulenchromatographie	
9	4-CH <sub>3</sub> O-CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	168-169°	Methanol	
10	4-(NH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CO-NH)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	>248°C (Zers.) Hydrochlorid	Salzbildung in MeOH mit HCl/2 Propanol	
11	2-Pyridyl-CH <sub>2</sub> - (2-Picolyl-)	99-102°C (Base) 114-115°C (Maleat)	DMA/Wasser <sup>1)</sup> Salzbildung des Maleats in Aceton mit Maleinsäure /Aceton	
12	4-Pyridyl-CH <sub>2</sub> - (4-Picolyl-)	134 -135°C	DMA/Wasser <sup>1)</sup>	

1) ausgefällt durch Zugabe von Wasser zur Reaktions-Lösung

Beispiel Nr.	R	Schmelzpunkt	umkristallisiert aus	Ausbeute
13	1-Aza-bicyclo 2,2,2 - octan-3-yl- (3-Chinuclidyl)	230-231°C	Salzbildung in 2-Propa- nol mit HCl/2-Propanol	
14	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	141-144°C	2-Propanol	
15	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (X=S)	129-132°C	DMA/Wasser <sup>1)</sup>	

# Patentansprüche

- Verbindungen der allgemeinen Formel



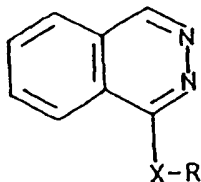
I

5

10 worin X Sauerstoff oder Schwefel bedeutet und der Rest R einen Chinuclidylrest, einen C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - Alkylrest, einen Phenylrest, einen Pyridylrest, einen durch die Reste R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und/oder R<sub>3</sub> substituierten Phenyl- oder Pyridylrest, einen durch Pyridyl oder Alkylpyridyl substituierten C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - Alkylrest oder einen durch Phenyl substituierten C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - Alkylrest darstellt, wobei jener Phenylrest auch durch die  
 15 Reste R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und/oder R<sub>3</sub> substituiert sein kann und die Reste R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, Trihalogenmethyl, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - Alkyl, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - Alkoxy, Carboxy, Carb - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - alkoxy, Amino, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - Alkylamino, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - Dialkylamino, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - Trialkylamino, C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> - Alkanoylamino oder C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> - Alkanoylamino, welches im Alkylteil noch eine Aminogruppe enthält, bedeuten und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze, ausgenommen 1 - Methoxy - phthalazin, 1 - Ethoxy - phthalazin und 1 - Phenoxy - phthalazin.

20

## 2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



I

25

30

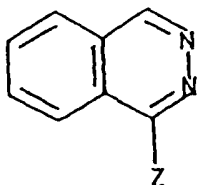
35 worin X Sauerstoff oder Schwefel bedeutet und der Rest R einen Chinuclidylrest, einen C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - Alkylrest, einen Phenylrest, einen Pyridylrest, einen durch die Reste R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und/oder R<sub>3</sub> substituierten Phenyl- oder Pyridylrest, einen durch Pyridyl oder Alkylpyridyl substituierten C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - Alkylrest oder einen durch Phenyl substituierten C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - Alkylrest darstellt, wobei jener Phenylrest auch durch die  
 40 Reste R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und/oder R<sub>3</sub> substituiert sein kann und die Reste R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, Trihalogenmethyl, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - Alkyl, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - Alkoxy, Carboxy, Carb - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - alkoxy, Amino, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - Alkylamino, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - Dialkylamino, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - Trialkylamino, C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> - Alkanoylamino oder C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> - Alkanoylamino, welches im Alkylteil noch eine Aminogruppe enthält, bedeuten und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze, ausgenommen 1 - Methoxy - phthalazin, 1 - Ethoxy - phthalazin und 1 - Phenoxy - phthalazin.

40

dadurch gekennzeichnet,

daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel

45



II

50

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

55

R - Y III

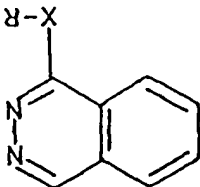
umsetzt, wobei R die angegebenen Bedeutungen hat und Z ein Halogenatom ist, falls Y eine



Hydroxygruppe, eine  $C_1 - C_6$ -Alkylsulfonyloxygruppe oder eine Arylsulfonyloxygruppe oder eine Mercaptoxygruppe bedeutet, oder Z eine Hydroxygruppe oder eine Mercaptoxygruppe ist, falls Y Halogen bedeutet und gegebenenfalls die erhaltenen Verbindungen alkylt oder acyliert und/oder in die Säuresalze überführt.

3. Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff mindestens eine Verbindung der Formel

I



worin X Sauerstoff oder Schwefel bedeutet und der Rest R einen Chinuclydylrest, einen  $C_1 - C_6$ -Alkylrest, einen Phenylrest, einen Pyridylrest, einen durch die Reste  $R_1$ ,  $R_2$  und/oder  $R_3$  substituierten Phenyl- oder Pyridylrest, einen durch Pyridyl oder Alkylpyridyl substituierten  $C_1 - C_6$ -Alkylrest oder einen durch Phenyl substituierten  $C_1 - C_6$ -Alkylrest darstellt, wobei jener Phenylrest auch durch die Reste  $R_1$ ,  $R_2$  und/oder  $R_3$  substituiert sein kann und die Reste  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, Trihalogenmethyl,  $C_1 - C_6$ -Alkyl,  $C_1 - C_6$ -Alkoxy, Carboxy, Carb- $C_1 - C_6$ -alkoxy, Amino,  $C_1 - C_6$ -Alkylamino,  $C_1 - C_6$ -Dialkylamino,  $C_1 - C_6$ -Trialkylamino,  $C_2 - C_6$ -Alkanoylamino oder  $C_2 - C_6$ -Alkanoylamino, welches im Alkylteil noch eine Aminogruppe enthält, bedeuten und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze.

4. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels,

daß mindestens ein Wirkstoff gemäß Formel I unter Einschluß der Verbindungen 1 - Methoxy-phthalazin, 1 - Ethoxy-phthalazin und 1 - Phenoxo-phthalazin mit gebräuchlichen pharmazeutischen Trägersubstanzen und/oder Verdünnungsmitteln beziehungsweise sonstigen Hilfsstoffen zu pharmazeutischen Zubereitungen verarbeitet beziehungsweise in eine therapeutisch anwendbare Form gebracht wird.

5. Verwendung von Verbindungen gemäß Formel I unter Einschluß der Verbindungen 1 - Methoxy-phthalazin, 1 - Ethoxy-phthalazin und 1 - Phenoxo-phthalazin zur Herstellung von Arzneimitteln.

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE		Kategorie		Kurzbeschreibung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile		Bezirk		Klassifikation der Anmeldung (Int. Cl. 5)	
X				25. November 1957, Columbus, Ohio, US; abstract no. 179271, ISA0 SATODA ET AL. * Zusammenfassung * & YAKUGAKU ZASSHI Bd. 77, 1957, Seiten 703 - 6	1				C07D237/30 C07D237/32 C07D401/12 C07D453/02 A61K31/50
X				18. Februar 1963, Columbus, Ohio, US; abstract no. 3425d, EISAKU HAYASHI ET AL. * Zusammenfassung * & YAKUGAKU ZASSHI Bd. 82, 1962, Seiten 584 - 90	1				
X				1. März 1976, Columbus, Ohio, US; abstract no. 58116t, K. GRABLIUSKAS ET AL. * Zusammenfassung * & MATER. NAUCHN. KONF. KAUNAS. MED. INST. 22ND 1972, Seiten 131 - 2	1				
X				8. Mai 1978, Columbus, Ohio, US; abstract no. 136646q, * Zusammenfassung * & JP-A-77 142 083 (DAIWA YAKUHIN KOGYO K.K.) PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 5, no. 160 (C-75)(832) 15. Oktober 1981 & JP-A-56 90 066 (HOKURIKU SEIYAKU K.K.) * Zusammenfassung *	1				
A					1,3				
Der vorliegende Recherchebericht wurde für alle Patentansprüche erstellt		Bezeichnung des Dokuments		Abstraktion des Dokuments		Freib			
BERLIN		07 DEZEMBER 1992		FRELON D.					
<p>KATEGORIE DER GENANNTE DOKUMENTE</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hinweis O : wissenschaftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur</p> <p>1 : der Erfindung zugrunde liegende Thesen oder Grundstoffe 2 : eines Patentdokuments, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument a : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übernehmendes Dokument</p>									





**THIS PAGE BLANK (USPTO)**